UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

147

ANNEE 1975

Thèse pour le Doctorat en Médecine

(diplôme d'Etat)

par

Marc LEVECQUE

né le 18 janvier 1946 à PARIS (15è)

L'ENDOCARDITE THROMBOSANTE ABACTERIENNE DES AFFECTIONS MALIGNES (ENDOCARDITE MARASTIQUE)

Remarques cliniques, évolutives et anatomiques à propos d'une observation

---

Soutenue publiquement le

Président : Monsieur le Professeur George MANIGAND

Médecin des Hôpitaux

Professeur à la Faculté

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

ANNEE 1975

Thèse pour le Doctorat en Médecine

(diplôme d'Etat)

par

Marc LEVECQUE

né le 18 janvier 1946 à PARIS (15è)

L'ENDOCARDITE THROMBOSANTE ABACTERIENNE DES AFFECTIONS MALIGNES (ENDOCARDITE MARASTIQUE)

Remarques cliniques, évolutives et anatomiques

à propos d'une observation

Soutenue publiquement le

Président : Monsieur le Professeur George MANIGAND

Médecin des Hôpitaux

Professeur à la Faculté

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS
A MA FEMME
A MES ENFANTS

A MES MAITRES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES MANIGAND

Médecin des Hôpitaux

Professeur à la Faculté

INTRODUCTION

La découverte nécropsique de végétations endocarditiques au décours de maladies cachectisantes fut longtemps considérée comme sans signification clinique.

- Endocardite marastique, endocardite végétante des cachectiques, endocardite verruqueuse dégénérative, endocardite thrombosante abactérienne, endocardite myxoïde ; l'unanimité n'est pas encore faite quant à la dénomination et à l'étiopathogénie de ces végétations qui surviennent associées à des tumeurs malignes, mais aussi à d'autres troubles et exceptionnellement seules.

Plus récemment, les complications, les quelques signes cliniques, d'ailleurs inconstants, ont attiré l'attention de nombreux auteurs dont certains proposent une possibilité de diagnostic clinique.

A partir d'une observation que Monsieur le Professeur G. Manigand a bien voulu nous confier, nous ferons le point sur ce qui pour certains constitue un syndrôme individualisé, et ce qui pour d'autres n'est qu'un événement de survenue terminale.

Nous présenterons tout d'abord un historique de l'endocardite thrombosante abactérienne, puis :

- l'observation
- les particularités de l'observation.

Ensuite, nous analyserons les données de la littérature selon le plan d'étude suivant :

L'endocardite thrombosante abactérienne des affections malignes

I - Circonstances d'apparition

- Fréquence parmi une population non sélectionnée
- Fréquence parmi une population sélectionnée
- Age
- Sexe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548121_0040

II - La maladie néoplasique

- Type
- Durée d'évolution
- Retentissement nutritionnel

III - Le contexte clinique

- Antécédents de cardiopathies
- Antécédents de thrombose veineuse
- Infections bactériennes, fréquence, type

IV - Données d'ensemble sur la topographie valvulaire

V - Signes cliniques

- Signes valvulaires
- Formes révélées par une complication embolique
- Signes généraux, fièvre, syndrome inflammatoire
- Formes latentes

VI - Signes biologiques

VII - Complications évolutives

-Embolies viscérales

VIII - Causes de la mort

IX - Lésions anatomiques

- Lésions valvulaires
    - récentes liées à l'endocardite
    - valvulaires anciennes
    - lésions infectieuses contigues ou surajoutées
- Thromboses veineuses
    - thromboses des membres
    - thromboses profondes

X - Pathogénie

- Rapport avec la fièvre et les infections
- Le phénomène s'intègre dans les thromboses paranéoplasiques de Trousseau
- Discussion sur le rôle d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

XI - Conclusions

HISTORIQUE

- En 1855, HABERSHON rapporte devant la Société de Pathologie de Londres un cas d'oblitération artérielle splénique avec un cancer occulte et des végétations endocarditiques.
- En 1883, LEBRETON décrit le cas d'une femme de 39 ans hospitalisée pour altération de l'état général, œdème de la jambe gauche, qui fait un accident cérébral et meurt en cachexie prononcée. L'autopsie révèle un cancer latent, une thrombose de la veine iliaque gauche, et des végétations friables des valves cardiaques. L'auteur discute l'origine septique possible.
- En 1888, ZIEGLER rapporte la survenue des végétations à l'état cachectique et décrit l'endocardite marastique.
- En 1894, GIRAUDEAU, ACHARD, présentent des cas de végétations chez les cancéreux en soulignant l'origine bactérienne probable.
- En 1898, MAGUET dans une thèse présente six cas d'endocardite associée à un cancer.
- En 1923, LIBMANN parle d'endocardite végétante dégénérative. Il pense tout d'abord à un événement terminal, puis plus tard il notera la possibilité de complications thrombotiques.
- En 1936, FRIEDBERG et GROSS parlent d'endocardite thrombosante abactérienne.

Ils décrivent deux groupes de patients chez lesquels un syndrome complexe accompagne l'endocardite :

- fièvre, purpura, thrombopénie
- fièvre, arthrite, glomérulonéphrite.

L'autopsie révèle une atteinte vasculaire étendue, et les auteurs signalent l'identité possible avec le lupus érythémateux disséminé.

Plus tard, FRIEDBERG et GROSS estimeront que seuls les signes

d'embolie sont directement rattachables à l'endocardite.

- En 1936, SPROUL insiste sur l'association endocardite thrombosante abactérienne - cancer.
- En 1944, ALLEN et SIRROTA, à partir d'une série importante de cas, dont une majorité sans cancer, étudient les lésions valvulaires, et concluent à la présence d'une lésion valvulaire préexistante au développement des végétations.
- En 1949, BOUVRAIN et DI MATTEO publient deux cas d'endocardite marastique dont un associé à un cancer, en proposant une étiopathogénie bactérienne, bien que sans bactéries retrouvées.

Ensuite, les travaux sont en plus grand nombre.

L'association au cancer mucipare (KENNEY, ROHNER, RAY CHAUDHURI, BRYAN) ou au cancer du pancréas (ZUFFA) est notée.

OKA et ANGRIST étudient l'histologie et l'histochimie des végétations.

Plus tard, l'association au cancer est confirmée par des études portant sur des séries importantes (STOSIEK, ROBBINS, ARMSTRONG et ROSEN, ELIAKIM et PINCHAS) et le rôle des végétations dans les embolies associées à des tumeurs malignes est confirmé, alors que des hypothèses étiopathogéniques incluant les végétations dans un syndrome d'hypercoagulabilité par coagulation intravasculaire disséminée sont émises, sans rencontrer jusqu'à présent de justifications déterminantes.

OBSERVATION

En octobre 1972, monsieur R. H., 69 ans, est hospitalisé pour asthénie, fébricule, arthralgies diffuses, amaigrissement rapide (5 kilogs en 2 mois), tachyarythmie complète sans souffle, phlébite du membre inférieur droit.

Tout a commencé en août 72 par des douleurs osseuses à l'omoplate gauche, la région lombo-sacrée, la ceinture scapulaire, associées à une température oscillante 37°5 - 39°, et une tachycardie, qui amènent le patient à consulter. Il reçoit tout d'abord un traitement antibiotique, mais la persistance des troubles, et en particulier l'existence d'une tachyarythmie, fait qu'il doit consulter en cardiologie.

Après l'examen cardiologique, on évoquait :

- un cancer du poumon, mais la radiographie pulmonaire était à l'époque normale,
- une maladie de Kahler,
- un cancer du rein,
- une collagénose,
- une pseudo polyarthrite rhizomélique.

Un traitement diurétique, corticoïde et digitalique était institué.

Au début les douleurs ont régressé, alors que la tachyarythmie était sans changement, et quand le malade arrêtait de lui-même le traitement corticoïde, les douleurs réapparaissaient. L'urographie intraveineuse ne montrait pas d'anomalies, la recherche d'immunoglobuline pathologique était négative.

L'apparition d'une phlébite du membre inférieur droit amenait l'hospitalisation.

L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent notable, si ce n'est quelque épisode d'arythmie.

L'examen clinique à l'entrée :

poids : 77 kg (85 en août)

taille : 174 cm

T A : 13 - 8

pouls : 120/mn

pouls périphériques perçus

examen pulmonaire normal

abdomen : pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie, pas d'ascite

examen neurologique :

- force musculaire diminuée au membre supérieur gauche
- réflexes ostéotendineux :

membres supérieurs : présents et symétriques

membres inférieurs : rotuliens présents et symétriques

achilléens absents

cutanés plantaires en flexion à droite et à gauche

- sensibilité profonde et superficielle normale

appareil génito-urinaire : retard à la miction

pas d'hématurie

au toucher rectal on sent une prostate dure augmentée de volume

articulations :

membres supérieurs :

- droit : RAS
- gauche : limitation douloureuse de la rétropulsion

membres inférieurs :

- gauche : RAS
- droit : douleur du creux poplité à la flexion de la jambe sur la cuisse. Pas de douleur à la palpation des masses musculaires, douleur lors du ballotement du mollet gauche, phlébite du membre inférieur droit avec augmentation de volume, augmentation de la chaleur locale.

Cliniquement, on ne peut préciser davantage les choses à l'entrée.
Le cliché pulmonaire était subnormal, c'est-à-dire qu'il existait un élargissement suspect de la région hilaire gauche.
Cependant l'existence d'une néoplasie devenait rapidement quasi certaine, car :

- il existait une lyse de l'omoplate gauche ainsi que de C_5 et C_6
- secondairement, les clichés pulmonaires se modifiaient : accroissement de l'image hilaire gauche irrégulière.

Dès lors, l'évolution va se faire rapidement vers l'aggravation.
Le malade, dont l'état général était plus ou moins bon à l'entrée, va devenir grabataire. La tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire qui persiste est tout à fait rebelle à la digitaline.
La phlébite droite persiste sous traitement anticoagulant.
La fièvre, avec température oscillante 37°5 - 39°, va durer toute l'hospitalisation.
Les douleurs osseuses vont devenir atroces, dans les derniers jours le malade est dans un état cachectique dramatique, l'examen neurologique restant normal, survient une hypercalcémie à 130 qui se réduit peu par la thérapeutique
Le malade décède le 8 décembre.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A l'entrée :

- La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose
- La vitesse de sédimentation est modérément accélérée : 25-40
- Plaquettes : 160 000/mm^3
- Waaler Rose négatif
- Fibrine : 5,50 g/l

Durant l'hospitalisation, la vitesse de désimentation revient à la normale puis s'élève de nouveau. Une anémie apparaît :

- Hématies: 3 300 000
- Hyperleucocytose : 22 000/mm^3
- Polynucléaires neutrophiles : 65 %
- Recherche d'alphafoetoprotéine négative

Les tests hépatiques ne montrent rien de caractéristique, le seul résultat pathologique est:cholestérol 3,50 g.

- albumine : 45 g/l
- albumine/globuline : 0,82
- glycémie : 1,30 g
- Les hémocultures (6) pratiquées sont toutes négatives

L'urographie intraveineuse ne montre pas de lésions rénales.

L'électrocardiogramme montre une tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire.

AUTOPSIE

Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Professeur J. PAILLAS :

Docteur A. VIEILLEFOND

- Aorte athéromateuse, collatérales perméables.
- Veine cave inférieure, veines rénales, veine sous-hépatique normales.
- Veine porte, veine splénique normales.
- Le rein gauche montre 2 à 3 nodules corticaux blanchâtres.
- Le rein droit montre 1 nodule au pôle inférieur.
- Uretères normaux.
- Vessie : contient de l'urine sanglante.
- Rate : normale.
- Au pancréas, on retrouve un petit nodule à la jonction corps-queue.
- Estomac, oesophage, duodenum, mésentère, colon, rectum, sigmoïde normaux.
- Bronche souche gauche prise dans une masse dure.
- L'artère pulmonaire contient du sang liquide.
- Coeur mou, coronaire droite athéromateuse calcifiée sur un centimètre.
- Valvules aortiques et mitrales
    - bourgeons friables sur le bord libre des deux valves
    - valvule aortique calcifiée dans son ensemble, discret rétrécissement
    - petit bourgeon au niveau de la mitrale.
- A la pointe du ventricule gauche : formation blanchâtre molle entre les piliers.
- Cerveau : les gros vaisseaux ne sont pas athéromateux.
- Poumons : tumeur endo-péribronchique centrée par la lobaire inférieure et le tronc des basales ; par ailleurs, foyer d'infarcissement hémorragique dans le segment postéro-basal du poumon gauche.

MICROSCOPIQUEMENT

- Tumeur du poumon gauche :
  - adénocarcinome, formations tubulo-glandulaires épaisses au sein d'un stroma fibreux abondant.
  - infarctus typique lié à la thrombose d'un rameau de l'artère lobaire inférieure dans le segment postéro-basal du poumon gauche.
- Coeur :
  - bourgeons des valves sigmoïdes aortiques et mitrales quelque peu épaissies et calcifiées correspondant à une volumineuse masse de fibrine.
  - les formations blanchâtres observées à la pointe du ventricule gauche correspondent à un mural-thrombus développé au contact d'un infarctus sous-endocardique.
- Foie :nodules métastatiques de l'adénocarcinome
- Rein : nodules métastatiques de l'adénocarcinome
- Rate : RAS
- Pancréas : nodules de stéatonécrose

CONCLUSION

Adénocarcinome bronchique primitif avec métastases rénales et hépatiques.

Présence d'une endocardite fibrineuse aortique développée sur un rétrécissement aortique.

Infarctus récent de la pointe du ventricule gauche.

PARTICULARITES DE L'OBSERVATION

- Le cas présenté est celui d'un homme de 69 ans chez lequel le diagnostic d'adénocarcinome bronchique métastasé est fait après l'apparition de signes cardiaques (arythmie), d'une thrombophlébite, de signes généraux (amiagrissement, douleurs, fièvre). Après une évolution rapide, le patient meurt dans un état de cachexie prononcée, à la suite d'un épisode d'hypercalcémie.

  On remarque durant l'hospitalisation la résistance de la tachyarythmie complète au traitement digitalique, la résistance de la thrombophlébite au traitement anticoagulant. Les examens complémentaires ne montrent qu'un taux de plaquettes modérément abaissé, ainsi qu'une anémie de moyenne importance.

  L'autopsie découvre des végétations endocarditiques friables et un infarctus sous-endocardique, ainsi qu'un infarcissement pulmonaire.

- Comme nous le verrons plus loin dans l'étude générale, l'âge, l'état général altéré, le type et le site de la tumeur, la présence de thrombophlébite et d'infarctus ainsi que des hémocultures négatives vont dans le sens du diagnostic d'une endocardite thrombosante abactérienne associée à une tumeur maligne.

  L'examen histologique des végétations endocarditiques qui montre la présence de fibrine exclusivement, n'est pas typique de l'affection.

  Manquent au tableau clinique un souffle cardiaque et les éventuelles complications emboliques (si ce n'est la présence d'un infarctus sous-endocardique).

  Les hémocultures négatives, ainsi que l'histologie, permettent de différencier d'une endocardite bactérienne, d'une endocardite aigüe rhumatismale, l'absence d'atteinte viscérale permet d'éliminer l'endo-

cardite de Libmann Sacks du lupus érythémateux disséminé.

L'aspect macroscopique et l'histologie permettent de différencier d'une tumeur papillaire des valves ou d'une tumeur de Lambl.

L'ENDOCARDITE THROMBOSANTE ABACTERIENNE DES AFFECTIONS MALIGNES

I - Circonstances d'apparition

- Fréquence parmi une population non sélectionnée :

  En moyenne 0,2 %. Elle varie suivant les auteurs de 0,1% à 1,4 %.

- Fréquence parmi une population sélectionnée (patients porteurs de lésions malignes) :

  Elle varie de 0,9 % à 3,9 % suivant les auteurs.

  Les statistiques portant sur des patients porteurs de lésions malignes sont rares. (cf tableau I).

- Age

  L'endocardite thrombosante abactérienne associée à des lésions malignes est une rareté chez l'enfant. 90 % des sujets ont plus de 40 ans, et l'âge moyen des diverses séries est de 66 ans, ce qui correspond en général à l'âge moyen des autopsies.

  OPPENHEIMER décrit des végétations abactériennes chez des enfants et des nouveaux-nés (27 heures à quelques années) le plus souvent porteurs de malformations cardiaques graves.

- Sexe

  La répartition dans les deux sexes n'est pas différente.

Tableau I - Fréquence en % d'endocardites thrombosantes abactériennes des affections malignes

	Année	Population	Nombre d'autopsies	Endocardites thrombosantes abactériennes	Endocardites thrombosantes abactériennes et cancer	Fréquence en % (endocardite et cancer)	
						Cancéreux	Population générale
c Donald & Robbins		générale	18 486	78	27		0,15
[illegible]	1947 - 1965	générale	6 459	16	7		0,1
yan	1950 - 1967	générale	15 000	63	30		0,2
iakim & Pinchas	1946 - 1962	générale	4 500	45	18		0,4
[illegible]		générale	430	11	6		1,4
[illegible]		générale	16 362		124		0,7
		cancéreux	3 236		124	3,9	
[illegible]	1956 - 1971	cancéreux	7 840	75	75	0,9	

II - La maladie néoplasique

Dans 40 % des cas d'endocardites thrombosantes abactériennes, on retrouve une affection maligne associée.

Le plus souvent, la tumeur est un adénocarcinome (66 % des cas pour Rosen et Armstrong, 60 % des cas pour Stosiek). Certains ont souligné l'association avec une tumeur mucino-productrice :

- Bryan : 19/30
- Roy : 4/6
- Rohner : 7/8

Mais le pourcentage de ces tumeurs dans la population étudiée n'est pas rapporté.

Diverses autres maladies néoplasiques sont retrouvées, carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, maladie de Hodgkin notamment, moins souvent leucémie myeloïde ou maladie de Waldenstrœm.

Répartition par organe sur 171 cas de la littérature

pancréas	38	Maladie de Hodgkin	7
col ou corps utérin	22	Leucémie myéloïde	3
poumon	20	Wal denstrœm	3
estomac	18		
sein	15		
vésicule biliaire	10		
bronche	11		
prostate	9		
colon rectum	8		
rein	3		
foie	2		
urètre	1		
vessie	1		

Seuls Rosen et Armstrong, dans une étude récente portant sur une population composée exclusivement de cancéreux, analysent la fréquence de l'endocardite thrombosante abactérienne rapportée au site primaire du cancer.

On peut voir sur le tableau suivant que la fréquence de l'affection chez les patients porteurs d'adénocarcinome des bronches ou du poumon est sept fois plus importante que celle retrouvée chez les patients avec adénocarcinome du sein, et double de celle des patients avec adénocarcinome du pancréas.

Type et site primaire du cancer	Autopsies	Endocardites thrombosantes abactériennes	Fréquence de l'endocardite (%)
Carcinome bronchique	116	9	7,7
Adénocarcinome du poumon	112	8	7,1
Adénocarcinome du pancréas	136	5	3,7
Adénocarcinome de la prostate	136	4	3
Carcinome épidermoïde du col ou du vagin	308	7	2,2
Maladie de Hodgkin	401	5	1,2
Adénocarcinome du sein	1243	14	1,1

Dans tous les cas de la littérature, la tumeur primaire a métastasé une ou plusieurs fois.

Durée d'évolution

Contrairement à l'opinion des auteurs du début du siècle qui voulait que la maladie apparaisse après une affection d'évolution longue, la moyenne est courte, inférieure à deux ans dans les deux tiers des cas. Inférieure à un an dans 25 % des cas, la durée d'évolution n'est qu'exceptionnellement supérieure à trois ans, en dépit des thérapeutiques proposées.

L'état nutritionnel

Si plus de la moitié des patients présentent un amaigrissement sévère ou modéré, il ne semble pas que la cachexie soit nécessaire à l'apparition des végétations que l'on rencontre chez les patients de poids normal ou même obèses (14 cas d'obésité sur 75 pour Rosen et Armstrong).

III - Le contexte clinique

- Les antécédents de cardiopathie

Dans les cas d'endocardites abactériennes associées à une tumeur maligne, les antécédents de cardiopathie ne sont pas très fréquents.

On peut rencontrer :

- des crises de rhumatisme articulaire aigü (10 %)
- un degré d'athéro-sclérose souvent en rapport avec l'âge
- une hypertrophie cardiaque associée ou non à une hypertension artérielle dans 25 % des cas
- Dans l'observation présentée, le patient signale des épisodes de tachyarythmie, et l'examen anatomopathologique a montré que la valvule aortique n'était pas indemne, en révélant un discret rétrécissement avec calcification.

- Les antécédents de thrombose veineuse

Ces affections ne surviennent habituellement pas avant la découverte de la tumeur maligne. Dans l'observation présentée, la thrombophlébite du membre inférieur est survenue quelque temps avant le diagnostic de la lésion maligne.

- Les infections bactériennes

Comme chez tous les malades cancéreux, la sensibilité et les portes d'entrée des infections bactériennes sont importantes.

Les infections les plus communément rencontrées sont :

- pneumonies
- pyélonéphrites
- péritonites
- abscès des parties molles.

Les quelques hémocultures positives ont montré par ordre de fréquence :

- staphylocoques dorés coagulase +
- escherichia coli
- proteus mirabilis
- klebsielle
- streptocoques non hémolytiques
- entérocoques.

La présence de végétations d'endocardite bactérienne contigües ou la surinfection de végétations abactériennes n'est pas à exclure, la lésion constituant un point de fixation particulièrement important pour les germes.

D'ailleurs, pour Angri st, de même pour Eliakim et Pinchas, la constatation de la chute du taux des endocardites bactériennes simultanément à la hausse du nombre d'endocardites abactériennes à partir de l'introduction des antibiotiques, attire l'attention sur les surinfections fréquentes de ces dernières.

IV - Données d'ensemble sur la topographie valvulaire

Dans tous les cas, les lésions siègent au coeur gauche.

Les végétations s'implantent à la ligne d'occlusion des valvules sur la face auriculaire de la mitrale et sur la face ventriculaire des sigmoïdes aortiques. La valve mitrale est la plus électivement touchée, seule dans 60 % des cas ou avec une autre dans 20 % des cas. La valve aortique peut être atteinte seule dans 15 % des cas.

Les autres valves peuvent être touchées seules ou associées. On a rencontré exceptionnellement l'atteinte de quatre valves.

Pour certains, cette localisation est significative, qui remarquent :

- localisation sur les valves soumises à l'agression hémodynamique la plus grande
- localisation sur la face axiale des valves qui subit les plus grands effets du courant sanguin,

et en concluent à l'importance des troubles hémodynamiques dans la formation des végétations (Di Matteo).

V - Les signes cliniques

Le plus souvent découverte d'autopsie, l'endocardite thrombosante abactérienne s'accompagne néanmoins de signes d'auscultation (inconstants et de complications emboliques quelquefois inaugurales.

- Les signes valvulaires

Des souffles sont audibles dans un tiers des cas;

- en règle générale, systoliques, doux, 1/6 à 3/6
- siégeant au bord gauche du sternum irradiant quelquefois à l'apex.

Dans les cas où s'associent des lésions de cardite rhumatismale on perçoit un souffle diastolique.

Le plus souvent permanents, parfois transitoires, ils apparaissent dans les derniers mois de la vie.

Chez les patients porteurs de souffles anciens, des modifications peuvent apparaître à la même période.

L'anémie importante associée à ces souffles (un tiers des cas) peut en faire discuter l'origine ; mais bon nombre de souffles apparaissent sans anémie, comme des anémies sévères n'entraînent pas la survenue d'un souffle.

La découverte à l'auscultation d'un souffle ou de la modification d'un souffle ancien peut laisser prévoir une possible complication embolique.

- Les formes révélées par des complications emboliques

Les végétations particulièrement friables peuvent provoquer des embolies artérielles nées du coeur gauche qui peuvent survenir sans autre signe clinique et même révéler la lésion maligne encore occulte.

Les embolies cérébrales dont les manifestations cliniques sont les plus évidentes, les conséquences d'une embolie même petite pouvant être importantes voire fatales, arrivent au premier rang des complications révélatrices.

Les embolies coronaires arrivent en seconde place avec les infarctus du myocarde.

L'infarctus splénique par embolie artérielle a été observé cliniquement dans un certain nombre de cas.

Enfin, l'infarctus rénal avec une hématurie peut révéler l'affection.

- Les signes généraux

La température oscillante à 37°5 - 39° en dehors d'infection patente, l'altération de l'état général, sont difficiles à interpréter chez des sujets atteints d'une affection maligne.

- Aussi, comme nous l'avons déjà signalé, l'endocardite thrombosante abactérienne, latente, peut n'être qu'une découverte d'autopsie sans signes cliniques ou complications révélatrices.

VI - Signes biologiques

Les examens biologiques, dont les résultats sont fonction des divers troubles présents chez les patients, sont difficiles à interpréter et à rattacher à l'affection elle-même.

Le plus souvent :

- la vitesse de sédimentation, modérément ou très augmentée,
- l'hémogramme peut être normal ou montrer une anémie avec :
  globules rouges : 3 200 000 en moyenne
  hémoglobine inférieure à 9 g/100 ml dans 30 % des cas
  une hyperleucocytose (12 000 à 28 000) avec polynucléaire neutrophile à 70 %
- la numération des plaquettes est variable ; elle peut être normale (50 % des cas) ou abaissée modérément. Un taux très bas (inférieur à 60 000/mm^3) peut être contemporain de manifestations thrombo-emboliques ou hémorragiques.
- le taux de fibrinogène dont l'augmentation a été signalée dans certains cas, et que l'on retrouve aussi élevé chez des cancéreux sans endocardite.

D'autres résultats en rapport avec les complications emboliques, dont le plus significatif serait la présence d'une hématurie et d'une protéinurie en rapport avec un infarctus rénal.

Les hémocultures, en dehors d'infections déjà signalées, sont en règle générale négatives.

VII - Complications évolutives

Les embolies viscérales constituent l'essentiel de ces complications. Comme nous l'avons dit plus haut, des fragments de ces végétations friables peuvent migrer dans la grande circulation et provoquer des infarctus viscéraux qui apparaissent parfois comme la manifestation inaugurale de la maladie.

Elles doivent être connues et distinguées d'une métastase qui entraînerait des symptômes voisins au niveau de l'encéphale en particulier.

La fréquence d'embolisation est de 60 % environ.

	Nombre de cas	Nombre d'embolies
Barron	33	19
Rohner	7	7
Bryan	30	22
Zuffa	31	20
Stosiek	124	94

Les organes les plus souvent atteints cliniquement (par ordre décroissant)

- cerveau
- myocarde
- rein
- rate

Les embolies cérébrales, une des localisations primordiales, peuvent entraîner aphasie, hémiplégie, hémiparésie, perte de conscience, voire la mort. Pour Barron, 10 % de 3 054 embolies cérébrales vérifiées étaient associées à une endocardite thrombosante abactérienne.

Aussi, au cours des affections malignes, est-il nécessaire d'évoquer l'hypothèse d'une endocardite thrombosante devant tout accident neurologique inexpliqué.

GUINN, sur 11 casd'endocardites thrombosantes abactériennes, retrouve 7 cas d'embolies cérébrales ayant entraîné des signes cliniques (hémiparésie, hémiplégie, coma ou troubles psychiques ayant fait évoquer une schizophrénie), dont le diagnostic a été confirmé par angiographie cérébrale, et propose la prescription de cet examen devant tout accident neurologique au cours d'une affection maligne.

Les embolies coronaires, dont plus de la moitié entraînent un infarctus du myocarde, sont une cause importante de mortalité.

De même, GUINN, dans deux cas d'infarctus du myocarde, retrouve une embolisation des végétations, et propose, en fonction de l'état général et du type de néoplasie associée, la coronarographie et la revascularisation cardiaque.

Plusieurs organes peuvent être atteints simultanément, et de nombreuses embolies avec ou sans infarctus sont retrouvées à l'autopsie (cf. tableaux II et III).

GUINN signale une fréquence d'embolies artérielles des extrêmités supérieure à celle citée dans les tableaux IIet III : 2 sur 11 ; cas qu'il a traités avec succès par embolectomie.

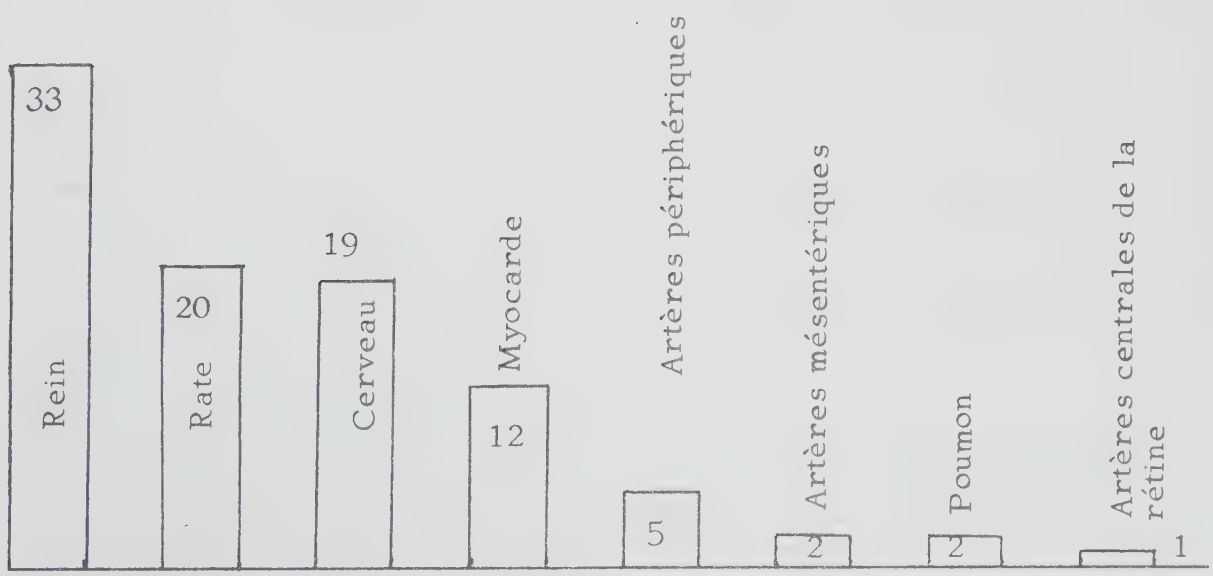
Dans une étude comparative de 33 cas d'endocardites thrombosantes abactériennes sans tumeur maligne, et de 30 cas avec tumeur, BRYAN attire l'attention sur une fréquence d'embolisation de 4/33 dans la première série, et de 22/30 dans la seconde. Pour le même auteur, la fréquence d'embolisation retrouvée suivant le type de tumeur n'est pas une simple coïncidence, les tumeurs du pancréas et de l'estomac comprenant la moitié des cas d'embolies de la série étudiée.

Par contre, Rosen et Armstrong ne trouvent pas de relation entre un type de cancer ou une localisation et la fréquence d'embolisation.

Tableau II - Répartition par organe atteint des embolies artérielles dans 75 cas d'endocardites thrombosantes abactériennes des affections malignes (Rosen & Armstrong)

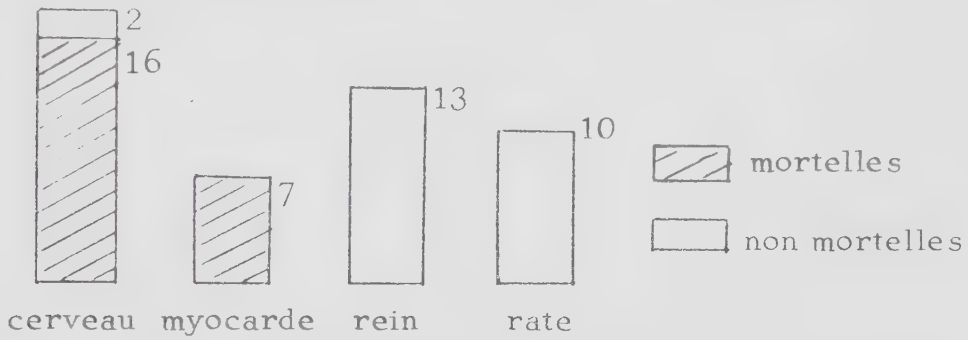
Organe atteint	Nombre d'infarctus	Nombre de microthrombi
Rate	36	
Rein	30	2
Cerveau	16	
Coeur	13	7
Foie	2	1
Pancrés	1	2
Glande surrénale	1	2
Thyroïde		2
Glande pituitaire		1
Extrêmités	1	
Intestin	1	

Tableau III - 94 embolies avec infarctus dans 55 cas d'endocardites avec cancer (Stosiek)



VIII - Causes de la mort

Comme nous venons de le voir, les embolies viscérales sont importantes, tant du point de vue de leur fréquence que de leur localisation. Aussi, il ne sera pas étonnant de retrouver au premier plan des causes de la mort des embolies viscérales. Elles interviennent comme cause directe dans 30% des cas en moyenne, jusqu'à 50 % pour certains. Les embolies cérébrales arrivent au premier rang, suivies des embolies au niveau du myocarde comme l'indique le tableau suivant.



Embolies mortelles et non mortelles dans 55 cas d'endocardites thrombosantes abactériennes avec affection maligne (Stosiek)

Dans 21 cas de lésions cérébrales ayant entraîné la mort, Rosen et Armstrong dénombrent 14 embolies cérébrales et seulement 2 métastases cérébrales, ce qui dans leur série représente 20 % des causes de mortalité.

Zuffa, sur 7 cas, rapporte 6 morts par embolies viscérales, dont 4 par embolies cérébrales.

Les lésions coronaires avec infarctus du myocarde entraînant la mort arrivent au deuxième rang.

Dans la plupart des cas d'embolies cérébrales ou coronaires, un degré d'athéro-sclérose en rapport avec l'âge des malades est fréquemment constaté.

Les lésions veineuses à type de thrombose ou de thrombophlébite, par les embolies qu'elles peuvent entraîner, notamment embolies pulmonaires, insuffisance rénale par thrombose de la veine cave, nécrose hépatique par thrombose de la veine porte, constituent une troisième grande cause de décès.

Enfin, la cachexie, les métastases, les infections (pyélonéphrite, pneumonie, péritonite) sont des causes de la mort assez peu caractéristiques de cette affection.

IX - Lésions anatomiques

- Les lésions valvulaires

- Lésions récentes

- Macroscopiquement

Elles se présentent sous forme de végétations de petite taille, élevures granuleuses roses ou chamois adhérentes au tissu valvulaire, friables et molles.

Ces végétations ont quelques millimètres de hauteur, siègent en général le long de la ligne d'occlusion des valves, sur la face auriculaire de la mitrale, et ventriculaire des sigmoïdes aortiques.

Sirrota propose une classification des végétations en fonction de leur nombre, et de leur taille.

- type I - Végétation petite unique
  d'environ 3 mm, brun clair ou foncé
- type II - Végétation grande unique
  habituellement très finement granulée, quelquefois rugueuse, d'autres lisse et polypoïdique, très adhérente à la valvule
- type III - Végétations petites multiples
  de 3 mm de diamètre, rangées en ligne régulière, sur la ligne d'occlusion, elles peuvent être difficiles à différencier de la lésion d'endocardite rhumatismale.
- type IV - Végétations grandes et multiples
  lésion étendue, masses lisses friables de 6 à 7 mm de hauteur. La végétation peut être aussi large que celle de l'endocardite rhumatismale, mais différente par la régularité, sa consistence, sa couleur et ses contours.
- type V - Végétations anciennes
  Végétations anciennes partiellement recouvertes par l'endothélium.

- Microscopiquement

La végétation est formée presque uniquement d'agrégats plaquettaires, contient très peu de fibrine, très peu de leucocytes, pas de collagène. L'étude histo-chimique (Oka et Angrist) a montré que ces végétations apparaissent comme l'équivalent d'un thrombus blanc.

- Réaction diphosphopyridine diphorase très positive (plaquettes)
- PAS et bleu Alcian négative (absence de mucopolysaccharides)
- Hématoxyline phosphotungstique très peu positive (peu de fibrine).

Au microscope électronique (Barry et col.), la présence quasi exclusive des éléments figurés du sang à des stades variés de dégénérescence est confirmée.

En règle générale, dans les lésions associées à une tumeur maligne, la valve sous-jacente ne présente que peu de remaniement, pas de lésions ulcéreuses ou nécrotiques, pas de réaction inflammatoire, pas de néocapillaires ou de colonie bactérienne.

Il faudra distinguer les lésions d'endocardite thrombosante abactérienne d'autres végétations cardiaques et des tumeurs cardiaques.

- Les autres endocardites

  - Endocardites bactériennes

    Le contexte clinique, la taille, sont des arguments peu décisifs, comme la localisation.

    Mais surtout l'étude histologique qui montre : nécrose fibrinoïde, prolifération cellulaire et germes.

  - Endocardite aigüe rhumatismale

    Avec inflammation interstitielle diffuse, histiocytes en palissade à la base de la végétation, réaction inflammatoire très importante, et nodules d'Aschoff.

- Endocardite de Libmann Sacks

Le diagnostic différentiel est plus difficile, mais en général les deux faces valvulaires sont atteintes, on retrouve des lésions à distance des valves, et surtout une atteinte diffuse du collagène (rate, rein, coeur).

- Les tumeurs des valves

Il existe des tumeurs exceptionnelles, myxomes, lipomes. D'autres plus fréquentes :

- Tumeur papillaire des valves

Elle se présente habituellement comme une masse gélatineuse unique sur une ou plusieurs valves et sur les piliers.
Histologiquement, elle est constituée d'une substance fondamentale fibreuse, de quelques fibres élastiques, et en coupe transversale présente une disposition stratifiée.

- Tumeur de Lambl

Elle est plus fréquente, sous forme d'éléments filiformes de un à cinq mm de long, s'implantant sur la surface semi-lunaire des valvules sigmoïdes le long de la ligne d'accolement.
La valvule mitrale est plus rarement atteinte.
Histologie : stroma fibrineux acellulaire, quelques fibres élastiques.

- Lésions anciennes

Il est admis par la majorité des auteurs que les lésions valvulaires préexistantes à type de sclérose, de fibrose, sont une circonstance favorable à l'apparition des végétations d'endocardite thrombosante abactérienne, et notre observation, où fut notée une discrète sténose calcifiée de l'orifice aortique, semble venir à l'appui de cette conception.

Cependant, dans la forme associée à une lésion maligne, les lésions anciennes sont absentes dans plus de la moitié des cas.

- Lésions infectieuses contigües ou surajoutées

On peut observer, à côté des végétations d'endocardite abactérienne, sur la même valve ou une valve différente ou encore sur les végétations elles-mêmes, des lésions bactériennes.

Les végétations abactériennes sont en elles-mêmes un excellent filet pour fixer les bactéries.

- Les thromboses veineuses

Depuis Trousseau, la présence de thromboses veineuses associées à une tumeur maligne ne surprend plus. Dans les endocardites abactériennes des affections malignes, la fréquence des thromboses est particulièrement importante (30 % des cas). Généralement les thromboses sont multiples, récurrentes et migratoires.

- Les thromboses des membres

Les thrombophlébites des membres sont fréquentes et peu sensibles au traitement anticoagulant, touchant les extrêmités inférieures et supérieures. La thrombophlébite est rarement le signe révélateur, mais peut apparaître rapidement, et même avant le diagnostic de cancer.

Toutes les thromboses des membres n'ont pas de manifestations cliniques, et de nombreux thrombi peuvent être retrouvés à l'autopsie. Par exemple, sur 30 cas Bryan dénombre 8 thromboses cliniques, et 15 cas de thromboses veineuses des membres découvertes à l'autopsie.

Pour Rosen et Armstrong, la fréquence la plus élevée de

thrombophlébites est en rapport avec les cancers pulmonaires.

- Les thromboses des veines profondes

Ces thromboses, habituellement multiples, touchent par ordre de fréquence :

- veine cave inférieure
- veines prostatiques
- veine splénique
- veine porte,

celles-ci étant les principales localisations, mais beaucoup d'autres vaisseaux peuvent être atteints séparément ou simultanément.

L'état varié des thrombi évoquerait une évolution en plusieurs fois, et la multiplicité des localisations laisse supposer un phénomène général et non pas simplement local.

X - Pathogénie

- L'étiopathogénie de l'endocardite thrombosante abactérienne des tumeurs malignes est encore très discutée. A l'origine, les infections ont été longtemps considérées, avec la cachexie, comme cause principale du développement des végétations. La négativité quasi constante des hémocultures comme celle des cultures de végétations combat cette hypothèse. Bien sûr, quelques cas sont signalés de lésions avec cultures positives, mais il s'agit de surinfections secondaires.
  D'ailleurs, plusieurs auteurs (Angrist et Eliakim) ont signalé la chute du taux d'endocardites bactériennes concomitante de la hausse du taux d'endocardites abactériennes durant la période d'introduction des antibiotiques. Ceci serait en faveur d'une surinfection importante d'endocardites abactériennes.

- Quant à la présence de fièvre chez ces malades, elle ne paraît pas représenter un élément de valeur indiscutable en faveur de la théorie infectieuse. La fièvre est observée en effet avec une fréquence équivalente chez les malades atteints de cancer, qu'ils soient porteurs ou non d'endocardite. De plus, les causes de fièvre sont nombreuses lors des affections malignes, et cela gêne l'interprétation des faits. Enfin, lors d'endocardite thrombosante au cours de cancers, la fièvre peut être aussi la conséquence de complications évolutives, telles que thrombophlébites, embolies, et il n'est pas permis d'assigner à ce symptôme une place déterminante dans la discussion pathogénique de l'affection.
- La présence de thromboses veineuses multiples inclut l'endocardite thrombosante abactérienne dans les syndromes de thromboses paranéoplasiques de Trousseau, et nous amène à envisager le problème plus général des états d'hypercoagulabilité des cancers.

- De nombreuses hypothèses ont été avancées, hors les causes hémodynamiques ou les altérations pariétales, principalement le rôle de facteurs de coagulation ou d'activateurs de ces facteurs d'origine tumorale ou immunologique.
- L'hypothèse d'un simple thrombus déposé par le courant sanguin semble peu envisageable, principalement par le fait même de la localisation des végétations en un endroit où le courant sanguin est le plus fort. L'hypothèse d'un matériel provenant de la valve elle-même, le facteur thrombotique n'étant qu'accessoire, a été émise, mais bon nombre de valves se révèlent intactes.

On peut donc envisager, dans des conditions hémodynamiques favorisantes, un état d'hypercoagulabilité sanguine, et l'existence d'une thrombopénie orienterait alors vers l'hypothèse d'une coagulation intravasculaire disséminée.
Pour certains, c'est la présence d'une thromboplastine-like secrétée par les cellules cancéreuses elles-mêmes, la nécrose de tissus par la tumeur et la libération de cellules nécrosées qui modifie l'équilibre des facteurs de coagulation. Pour Walter, Rohner, Chadbury, c'est l'association à des tumeurs mucipares qui permet de suggérer que la mucine jouerait le rôle de substance thromboplastine-like, et accélererait le processus de coagulation.

La présence d'une thrombopénie, la multiplicité des thromboses dans des vaisseaux de calibre très petit, l'état varié des thrombi, font envisager un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée. On admet l'existence dans la coagulation intravasculaire disséminée de

thromboses de l'ensemble des petits vaisseaux oblitérés par un matériel fibrineux, plaquettaire, ou fibrino-cruorique ; d'où la consommation de facteurs de coagulation circulants et l'apparition d'hémorragies ; dans les cas d'endocardites marastiques, il n'a pas été pratiqué de dosages systématiques des facteurs de coagulation habituellement intéressés par ce processus.

Cette conception récemment précisée semble vérifiée dans les occlusions artérielles multiples avec hémorragie des cancéreux, et justifie l'héparinothérapie. La baisse modérée du taux de plaquettes semble habituelle dans les cas de coagulation intravasculaire disséminée des cancéreux, comme dans les cas d'endocardites abactériennes, un taux normal n'éliminant d'ailleurs pas la coagulation intravasculaire disséminée.

Après Krost et Kratochvil qui, les premiers, ont signalé la présence d'une portion de fibrinogène cryoprécipitable, Loire et col., ainsi que Michel et col., décrivent deux cas d'endocardites abactériennes associées à un cancer, et à la découverte de cryofibrinogène.

Pour Loire, le cryofibrinogène serait sous la dépendance du carcinome et dû à un mécanisme auto-immunitaire, et ne serait que le reflet de troubles plus profonds de la coagulation.

- Dans l'observation présentée par Michel, un cas d'adénome de l'ovaire, avec endocardite et thromboses veineuses dans des veines de petit calibre, le taux de cryofibrinogène est à 42 % du taux de fibrinogène.
- Une autre possibilité implique la formation de la circulation de complexes tumoro-anticorps antitumoraux. Le néoplasme par parenté antigénique avec le globule rouge induirait une réaction immunitaire hémolytique "par accident", et l'hémolyse entretiendrait la coagulation intravasculaire disséminée (Landaw).
- D'autre part, Pieron et col. ont rapporté un cas d'endocardite thrombosante abactérienne associée à une tumeur maligne avec présence

dans le plasma d'une immunoglobuline IgG pathologiquesans trouver de relation évidente entre l'IgG et l'endocardite.
L'association cancer-amylose-endocardite abactérienne a été retrouvée dans quelques cas (Dorra, Bergue), sans que la relation amylose-endocardite puisse être démontrée, bien que pour certains auteurs l'amylose soit susceptible d'entraîner la formation d'agrégats plaquettaires par activation du facteur XII.

En dépit de ces multiples recherches, la pathogénie de l'endocardite thrombosante abactérienne des cancéreux reste actuellement totalement inconnue.

CONCLUSIONS

- L'endocardite thrombosante abactérienne est une affection rare qui se développe au cours de divers états pathologiques, mais avec prédilection au cours des affections malignes. Les cancers les plus souvent incriminés sont les cancers bronchiques, et en particulier l'adénocarcinome, et les cancers digestifs, au premier plan desquels le cancer du pancréas.
- Parmi les signes cliniques, les signes valvulaires évocateurs sont inconstants et présents seulement dans environ un tiers des cas. La fièvre, l'altération de l'état général, sont difficiles à interpréter chez des sujets atteints d'affection maligne. Aussi la maladie est-elle méconnue dans un grand nombre de cas.
- Les embolies artérielles nées du coeur gauche constituent l'un des éléments majeurs au cours de cette affection, soit comme accident évolutif, soit plus encore comme manifestation révélatrice. Les territoires électivement intéressés sont le cerveau, la rate, le rein, le myocarde.
  Aussi, au cours des affections malignes, est-il nécessaire d'évoquer l'hypothèse d'une endocardite thrombosante devant tout accident neurologique inexpliqué, devant tout syndrome d'embolie artérielle viscérale.
- L'endocardite thrombosante ajoute sa gravité propre à celle de l'affection maligne et l'évolution en est généralement rapide, très souvent en quelques mois, en dépit des thérapeutiques proposées.
- Le diagnostic, habituellement nécropsique, peut être fait cliniquement dans certains cas où s'associent à une néoplasie un souffle systolique,

une négativité constante des hémocultures, et des accidents emboliques, principalement cérébraux, et qui peuvent poser de difficiles problèmes avec des métastases encéphaliques.

- Les lésions atteignent avec prédilection la valve mitrale, presque constamment touchée et intéressée, seule, dans environ 60 % des cas. L'étude anatomopathologique révèle des lésions caractéristiques par la présence d'un agrégant plaquettaire relativement pauvre en fibrine, par l'absence de formation collagène, de signes inflammatoires et de lésions ulcéreuses et nécrotiques.
- L'étiopathogénie des végétations endocarditiques reste encore imprécise. On admet généralement un état d'hypercoagulabilité, et certains auteurs dirigent leurs recherches dans le sens d'une réaction immunologique, orientés par la présence dans certains cas de cryofibrinogène ou d'immunoglobuline pathologique dans le plasma.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AGUAYO

Cerebral thromboembolism in malignancy

Arch. Neurol. 11 - 580. 1964

2 - ACHARD

Contribution à l'étude des complications infectieuses du cancer gastrique.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris p. 618. 1895

3 - ALLEN J.C. - SIRROTA S.H.

The morphogenesis and significance of degenerative verrucous endocarditis.

Am. J. Path. 20 - 1029. 1944

4 - AMROMIN G.D. - WONG S.K.

Degenerative verrucal endocarditis and myocardial infarction, report of two cases associated with mucus producing bronchogenic carcinoma.

Ann. Int. Med. 50 - 1519. 1959

5 - ANGRIST A. - MARQUISS J.

The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chimiotherapy and antibiotic agents.

Am. J. Path. 30 - 39. 1954

6 - ANGRIST A. - OKA M.

Vegetative endocarditis

Path. Annual 2 - 155. 1967

7 - BARRON K.D. - SIQUERA E.

Cerebral embolism caused by non bacterial thrombotic endocarditis.

Neurology. 10 - 391. 1960

8 - BARRY W.E. - SCAPELLI

Non bacterial thrombotic endocarditis, a clinico-pathological study

Arch. Int. Med. (Chicago). 109 - 151. 1962

9 - BINGEROLA

Correlation of hyperfibrinogenemia with thromboembolism in patients with cancer.

Surg. Gyn. Obst. 136. Janv. 1973

10 - BODDAERT A. - AMOUROUX J. - ROUJEAU

Coagulation intravasculaire disséminée.

Sem. Hop. Paris. 47 - 547. 1971

11 - BOUVRAIN Y. - DI MATTEO J.

Endocardites végétantes des cachectiques.

Deux observations anatomo-cliniques.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 285. 1949

12 - BRYAN C.S.

Non bacterial thrombotic endocarditis with malignant tumors.

Am. J. Med. 46 - 787. 1969

13 - CASTAIGNE P. - BUGE A. - CAMBIER J. - ESCOUROLLE R. - MASSON M.

Ramollissement cérébral au cours d'endocardites thrombotiques paranéoplasiques. Rev. Neurol. 76 - 113. 1965

14 - CASTAIGNE P. - BUGE A. - ESCOUROLLE R.

Accidents thromboemboliques cérébraux au cours des néoplasies. Endocardite des cancéreux.

Presse Médicale. 74 - 491. 1966

15 - DAVIS R.

Comparative study of blood coagulation and platelets agregation in patients with cancer and non malignent disease.

Ann. Int. Med. 71. 1969

16 - CRYER PHILLIP - KISSANE J. - BARNES and WOHLE Hospital Clinicopathological conferences

Marantic endocarditis

Am. J. Med. 56 - 871. Juin 1974

17 - DI MATTEO J.

Végétation valvulaire myxoïde (possibilité d'obstruction de l'orifice mitrale).

Arch. Mal. Coeur. 63 - 810. 1970

18 - DORRA M. BERGUE A. HENRY - BIABAUD - COULBOIS - BETOURNE

Endocardite marastique, amylose hépathique et cancer du rein.

La Nouvelle Presse Médicale. 2975. Déc. 1972

19 - ELIAKIM - PINCHAS

Degenerative verrucous endocarditis, a clinico-pathological study of 45 cases with reference to a protracted form of the disease.

Israël Jl Med. Sci. 242. 1966

20 - ESCOUROLLES

Lésions non tumorales du système nerveux au cours des cancers.
Arch. An. Path. 19 - 203. 1971

21 - FRIEDBERG C.K. - GROSS

Non bacterial thrombotic endocarditis associated with prolonged fever, arthritis inflammation of serous membranes and widespread vascular lesions.
Arch. Int. Med. 58 - 662. 1936

22 - FRIEDBERG C.K. - GROSS

Non bacterial thrombotic endocarditis associated with thrombocytopenic purpura
Arch. Int. Med. 58 - 641. 1936

23 - GIRAUDEAU

Endocardites aigües des cancéreux.
Sem. Med. Paris. 4. 1894

24 - GODEAU P. et col.

Maladie de Waldenstroem, amylose et endocardite marastique.
Ann. Med. Int. 125 - 285. mars 1974

25 - GROSS - FRIEDBERG

Non bacterial thrombotic endocarditis.
Arch. Int. Med. 58 - 620. 1936

26- GUINN A. and Al.

Clinical and therapeutic consideration in non bacterial thrombotic endocarditis.

Chest. 64 - 26. Jul. 1973

27 - HABERSHON

Proceeding of the pathological society of London.

Lancet. 94. 1855

28 - HARBITZ

Studien Uber Endocarditis

Dtsch Med. Wsch. 25 - 121. 1899

29 - HOOFER W.D.

Hypercoagulability and verrucous endocarditis associated with adenocarcinoma of the lung.

Ann. Thor. Surg. 6 - 181. 1968

30 - KORTS and KRATOCHVIL CH.

Cryofibrinogene in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans.

Blood. 10 - 945. 1955

31 - KRILOV Z.

Endocardites et cancer.

Kliniceskaia Meditsina. Mosk. 72 - 490. 1971

32 - LAFLER E.J. - HINERMANN D.C.

A morphologic study of pancreatic carcinoma with reference to multiple thrombi.

Cancer 14 - 944. 1961

33 - LEBRETON

Cachexie cancéreuse, endocardites végétantes, embolie cérébrale.

Prog. Med. 12 - 311. 1884

34 - LIBMANN

Characterization of various forms of endocarditis.

J. Am. Med. Ass. 80 - 813. 1923

35 - LOIRE R. et col.

Endocardite marastique, carcinome viscérale et oblitérations artérielles multiples avec cryofibrinogénémie.

Arch. Ana. Path. 20 - 41. 1972

36 - LOUIS J.

Pathogénie du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée d'origine immunologique. Influence du rapport antigène anticorps dans le déclenchement du phénomène.

Cpte Rend. Soc. Biol. Paris. 26 mars 1971

37 - MAC DONALD R.A. - ROBBINS S.L.

The significance of non bacterial thrombotic endocarditis. An autopsy and clinical study of 78 cases.

Ann. Int. Med. 46 - 255. 1957

38 - MAC KAY D. - WAHLE G.H.

Disseminated thrombosis in colon cancer.

Cancer (Philadelphia) Jan. Fev. 1955

39 - MAGUET

Thèse. Lyon 1898

40 - MAYO CLINIC PROCEEDING

Symposium on the diagnostic and treatment of ICF in patients with cancer.

49 - 9. 635. sept. 1974

41 - MILLER and al.

Coagulation disorders in cancer.

Cancer 20 - 1952. 1967

42 - MOUTON Y. - DENOILE A.

La fièvre chez les cancéreux

Lille Med. 17876. 1972

43 - OKA M. - ANGRIST

Histochemical study of thrombotic non bacterial endocarditis.

Lab. Invest. 13 - 1504. 1964

44 - OPPENHEIMER E.H. - ESTERLY J.R.

Non bacterial thrombotic vegetations. Occurence in neonate, infant and child, and relations to valvular lesions in cardiac defects.

Am. J. Path. 53 - 63. 1968

45 - PAULY

Cancer de l'estomac, propagation probable au coeur.

Soc. des Sc. Med Lyon. 16. 1893

46 - PIERON R. - JAGUEUX M. - FERNET M. - BOUSSER P. - HOMBERG J.C. - LESOBRE B. - BROSSEL S.

Immunoglobuline pathologique IgG et endocardite verruqueuse au cours d'un cancer du rein.

Sem. Hop. Paris. 49 - 935. 1973

47 - PIERON R. - DEMAY Cl.

Les syndromes paranéoplasiques hématologiques.

Med. Int. 2 - 447. 1967

48 - POPESCO J. - CIOBARRU V.

Les thrombophlébites migratoires révélatrices d'un cancer viscéral.

Sem. Hop. Paris. 34 - 26. 1958

49 - RAY CHAUDHURI M.

Non bacterial thrombotic endocarditis in association with mucus secreting adenocarcinomas.

Br. J. Dis. Chest. 65 - 98. 1971

50 - ROHNER R.F. - PRIOR J.T. - SIPPLE J.H.

Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli. A syndroma.

Cancer 19 - 1805. 1966

51 - ROSEN P. - ARMSTRONG D.

Non bacterial thrombotic endocarditis with malignant neoplastic disease.

Ann. Jl Med. 54 - 23. 1973

52 - ROSEN P. and al.

Infective endocarditis in patients treated for malignant neoplastic disease, a post mortem study.

Ann. J. Clin. Path. 60 - 241. Aout 1973

53 - ROSS

Subacute disseminated intravascular coagulation with prostatic carcinoma.

Mo. Med. 71 - 177. Av. 1974

54 - ROY L.E. et col.

Non bacterial thrombotic endocarditis, an underestimated disease.

Un. Med. Can. 99 - 74. Jan 1970

55 - SAMAHA

Chronic Intravascular coagulation and metastic prostate cancer.

Arch. Surgery. 106 - 295. mars 1973

56 - SMITH

Cryofibrinogenemia . Reviex of the litterature.

Am. J. Clin. Path. 58 - 524. Nov. 1972

57 - SPROUL F.

Carcinoma and venous thrombosis. The frequency of association of the body or tail cancer of the pancreas, with multiple venous thrombosis.

Am. J. Cancer. 34 - 566. 1938

58 - STOSIEK

Statische unterschungen zu tumor endokarditis.

Virchow Aarchiv. 1734 - 132. 1968

59 - TOMMASI M. - FAVRE-GILLY - MICHEL D.

Cancer ovarien avec thrombose vasculaire diffuse, atteinte endocarditique, artérielle et veineuse.

Coagulation intravasculaire disséminée et cryofibrinogène.

No. Pr. Med. 2753. Nov. 1972

60 - TROUSSEAU A.

Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu .

P. 702. 1877

61 - TRUSH D.C.

Neuropathie, IgM paraproteinemia and auto-antibodies in hypernephroma.

Br. Med. J. 4 - 474. 1970

62 - WALLER - KNAPP - EDWARDS

Marantic valvular vegetations

Circulation. 48-3 - 644. 1973

63 - WOOLEY C.F. - BABA N. - RYAN J.M.

Non bacterial thrombotic endocarditis. Clinical recognition.

Arch. Int. Med (Chicago) 125. 1970

64 - ZIEGLER E.

Uber den Ban und die Entstehung endokarditischen

Efflorescenzen.

Werh Dtsch. King Im Med. 7 - 339. 1888

65 - ZUFFA M.

Paraneoplastic endocarditis in case of carcinome of

gastro-intestinal tractus.

Neoplasma. 19.2.141. 1972